

Implementing genetic tests

Citation for published version (APA):

Jansen, M. E. (2016). *Implementing genetic tests: infertility and newborn bloodspot screening*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20160127mj>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20160127mj](https://doi.org/10.26481/dis.20160127mj)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 9

Summary



Public Health Genomics

In recent years disease understanding has expanded through the development of new technologies. **Chapter 1** describes that one of the major breakthroughs in modern day biology was the sequencing of the human genome in the Human Genome Project. Genes play an important role in our bodies' disease defense mechanisms, but also in our predisposition to develop diseases. Information on genotype-phenotype interaction could inform new diagnostic, treatment, and prevention opportunities. However, before implementation of genetic technologies into health care would get the essential support from stakeholders, several questions will need to be answered. Especially Analytical validity, Clinical validity, Clinical utility, and Ethical, legal, and societal implications are relevant for the assessment of genetic tests that could be used in specific health care settings.

To integrate genome-based knowledge and technologies into public policy and health services Public Health Genomics (PHG) has emerged as a field of expertise. The studies presented in this thesis fall within this research field. PHG has a broad scope for relevant technologies and their responsible implementation into healthcare. In this thesis the focus will be on two types of genetic screening: in clinical practice and in population health. **Chapters 2 - 4** will describe screening to identify women with a high risk of tubal factor infertility (TFI), and **chapters 5 - 7** focus on possible changes in newborn bloodspot screening (NBS) due to debate driven by innovation in genetic technologies. Both parts discuss possibilities for genetic and non-genetic technologies, with emphasis on stakeholder involvement in decisions about implementation.

***Chlamydia trachomatis* associated tubal factor infertility**

Current standard practice to identify women with a high risk of TFI is an antibody screening test for the bacterium *Chlamydia trachomatis*, because *C. trachomatis* is the most important cause of female infertility. The sensitivity of the *C. trachomatis* antibody test (CAT) to diagnose TFI is estimated to lie between 28 and 62%, which leaves considerable room for improvement. Improving the identification of high risk women aims to prevent unnecessary laparoscopies: the best test available to diagnose TFI, but a costly and invasive procedure.

In **chapter 2** we investigated whether adding a complementary serological biomarker to CAT could improve screening: a high sensitivity (hs) test for C-reactive protein (CRP). CRP is a biomarker for the level of persistence of an infection, which may indicate a longer time period in which the *C. trachomatis* bacteria and/or inflammatory response could have damaged the fallopian tubes. We replicated an earlier study with promising results regarding the addition of CRP as a marker for persistent infection in an independent sample. In our sample of 176 women with fertility complaints, we were not able to confirm the results from the earlier study, i.e. we did not find a statistically significant association between the combination of CAT and hsCRP in the prediction of TFI. Since *C. trachomatis*

is specifically associated with distal adhesions of the fallopian tubes, we also tested in **chapter 2** for the association on double sided distal adhesions with each of the tests separately (solely CAT and solely hsCRP), and with the two tests combined. For this outcome we found a statistically significant association between solely the CAT and double sided TFI. We did not have enough statistical power to be conclusive on either of the analyses, however our study does indicate that the prediction of double sided TFI could benefit from CAT, but that other grades of TFI might need different biomarkers.

One of the potential biomarkers to screen for the course of a *C. trachomatis* infection could be a host genetic test, by analyzing genetic biomarkers relevant for the host's immune response. Changes in the smallest building block of our DNA - single nucleotide polymorphisms (SNPs) - can have significant influence on the expression and function of molecules in our bodies. Almost 40% of the differences in clinical presentation of *C. trachomatis* infection are estimated to be explained by genetic variation. SNPs can make an immune response more or less reactive or effective, and influence the course of a *C. trachomatis* infection. **Chapter 3** discusses the value of a SNP-analysis in predicting the development of TFI after an immune response to *C. trachomatis* infection. The analyzed SNP located in a gene region coding for the Human Leukocyte Antigen type A (*HLA-A*). The *HLA-A* receptor is involved in the recognition of pathogen peptides and initiates an immune response through activating CD8⁺ T-cells. The study described in **chapter 3** shows that a SNP (G>A) in the *HLA-A* gene region has a protective effect on the development of complications after a *C. trachomatis* infection. We observed a trend of a decreasing proportion of women carrying this SNP analyzed against an increasing degree of complications: women with mild symptoms had the largest proportion of G>A-variation, while among the women with double sided tubal pathology none had the G>A-variation. The statistical power was not sufficient to make firm conclusions on the role of the SNP, but we hypothesize that carrying the SNP might lead to a weaker affinity of the *HLA-A* molecule to a *C. trachomatis*-derived peptide, resulting in a less effective antigen presentation to CD8⁺ T cells. Therefore the immune response will be less aggressive, which could lead to less adhesions in the fallopian tubes.

Our study in **chapter 3** results in a hypothesis for genetic biomarkers to predict the severity of symptoms after a *C. trachomatis* infection, and contributes to a considerable body of evidence for the role of immunogenetics in predicting the course of a *C. trachomatis* infection. Therefore, **chapter 4** focuses on the support amongst gynecologists to use a genetic test in their routine fertility work-up in the future. Ultimately the impact of genetic tests on clinical practice depends on clinicians' decisions to order genetic tests, and they play an essential role in interpreting and explaining the results to their patients. To study the attitude of clinicians towards genetic tests, we used a questionnaire based on interviews with experienced gynecologists in the Netherlands to explore the barriers and facilitators in a sample from 75% of the Dutch Academic Hospitals. In the questionnaire conducted in **chapter 4** clinicians were asked to score a

range of statements on barriers and facilitators. 61.7% of respondents stated that the addition of a genetic test to CAT would increase the screening accuracy for TFI. They regarded clinical utility as the most important indicator of the quality of a genetic test. Furthermore, almost 95% of the clinicians scored cost-effectiveness as an important factor to gain their support, therefore comprehensive research about the potential economic implications of the introduction of genetic tests should be the next important step in the implementation strategy.

The changing landscape in newborn bloodspot screening

The perspectives and support of stakeholders is not only essential in clinical practice, but also in health policy making. Genetic tests offer a range of possibilities for population screening programs, and are specifically debated in NBS. Implementing genetic tests in a publicly funded program, while there is not always consensus on the benefits aimed for, can be controversial and calls for careful consideration of the implications on the whole system of NBS. It is especially relevant to take a closer look at the policy processes and decision making in NBS, since most countries use the Wilson and Jungner screening principles as a starting point to shape their NBS program, but currently the resultant programs are highly different.

Chapter 5 focusses on factors that influence decision making in NBS. This chapter aims to understand what factors influence NBS criteria and how conditions are assessed against them. Through a systematic review of scientific literature, combined with a structured analysis of policy documents it offers unique insights into the international landscape of NBS. We found five key topics that are discussed in scientific literature, and have different approaches amongst programs: the beneficiary of NBS, definition of criteria, the way conditions are assessed, level of evidence required, and recommendations after assessment. In the considerations of these topics in **chapter 5**, it was found that also in NBS policy government policy lags behind the scientific debate. However, the purpose of NBS is under discussion in both mediums, and evidence-based and transparent decision making is needed to shape programs in the future. Differences in the five key topics have the potential to result in increased disparity across NBS internationally. The criteria and their use in the assessment of conditions are responsible for shaping the programs; therefore understanding how they are used in different ways internationally provides an insight into what NBS might hold in the future. Ultimately, governments need to decide on the role they see for NBS, and agree on an approach to decision making in line with this role.

Evidence-based and transparent decision making is also the focus in **chapter 6**, however the structure of such a process is also discussed. Historically, expansion of NBS programs often followed an *ad hoc* consideration of conditions, instead of a structured, transparent, and evidence-based approach. With the expectation of further expansion of NBS programs with the advent of more genetic technologies, it is important to have robust

policy making practices in place, to safeguard the programs. In **chapter 6** the elements to approach policy making are structured based on the steps in the policy cycle: a) agenda setting, b) policy advice, c) policy decision, d) implementation, and e) evaluation. In the literature search conducted, the relevant content for each policy step highlighted a framework for future decisions within the changing international landscape of NBS. Policy making in NBS could benefit from moving towards a process that has its origin in health technology assessment (HTA), such as following a process of horizon scanning for evidence based nominations of relevant conditions for NBS. Furthermore, HTA frameworks focus on structurally engaging stakeholders in policy making, such as government, health care professionals, and the public, which is fundamental to modern healthcare. Support for implementation can only be created by balancing competing influences and demands from different perspectives. Ultimately, enhancing international transparency, learning experiences, and harmonization is needed for equity in access to early care for relevant conditions for infants in all countries.

As discussed in **chapters 5 and 6**, introducing new genetic technologies in NBS could have great implications on the programs worldwide. In current NBS policy processes, different stakeholders are involved. **Chapter 7** focusses on involvement of the public in NBS policy making; the goals of public involvement, on what levels it can prove to be valuable, how to define 'public', which mechanisms exist to facilitate public involvement, and relevant indicators to evaluate the value of public involvement. From the reviewed literature it was clear that the public is not always structurally involved in policy making. Since government policies have the potential to impact people's life, accountability towards to public is important to guarantee support. Moreover, when policy is formed through a process with more stakeholder participation it can be found to be more feasible. The results in **chapter 7** describe that public involvement is often *ad hoc*. Public involvement in NBS centers around patient advocacy, and usually only includes providing information. Only involving patient advocates in the discussion on NBS can have strong implications for the views included, and puts emphasis on conditions that may seem highly relevant for a small group of the population. **Chapter 7** concludes that deliberating with the public is essential, but that the framework to do so needs to be clear on the goals, level, definition, mechanisms, and evaluation. Furthermore, whether NBS is the appropriate program to include all diseases that patient advocates bring to the table, remains to be discussed. Since preconception carrier screening and prenatal screening can be considered to have similar paradigms to NBS, developing a public involvement approach to suit all three programs could prove valuable in ensuring improved health outcomes for the population.

Improving health outcomes through responsible translation

Both clinical and population health care services are expected to incorporate more genetic information in the future. **Chapter 8** summarizes the main findings of this thesis

and the implications for practice. The studies in this thesis contribute to the evidence and expectations of the added value of genetic information. Key topics are highlighted that need to be addressed to facilitate structured consideration and translation of genetic knowledge. In either clinical or population health care services deliberation with relevant stakeholders is of utmost importance to ensure swift implementation of relevant genetic information. Only through transparent development and decision making essential information can be gathered on all aspects of a test that could be used in a specific setting, including the infrastructure and stakeholders involved, to ultimately ensure improved health outcomes for the target population.

Chapter 10

Samenvatting



Public Health Genomics

Recentelijk is ons begrip over ziekten uitgebreid door de ontwikkeling van nieuwe technologieën. **Chapter 1** beschrijft dat één van de grote doorbraken het in kaart brengen van het menselijk genoom was (*sequencing*) in moderne biologie was. Genen spelen een belangrijke rol in ons lichamelijke mechanismen voor ziektebestrijding, maar ook voor ziekteontwikkeling. Informatie over genotype-fenotype interacties kunnen daarom nieuwe diagnostiek, behandeling en preventiemogelijkheden aan het licht brengen. Voordat dit echter mogelijk is, zal de implementatie van genetische technologie de essentiële ondersteuning van stakeholders moeten krijgen. Hiervoor zullen een aantal vragen over deze technologieën beantwoord moeten worden. Vooral de Analytische validiteit, Klinische validiteit, Klinische utiliteit en Ethische, wettelijke en sociale implicaties zijn relevant voor de beoordeling of een genetische test gebruikt kan worden in specifieke sectoren van de gezondheidszorg.

Om kennis gebaseerd op genetische informatie en technologieën te integreren in publiek beleid en gezondheidsservices is een nieuw veld van expertise ontstaan: Public Health Genomics (PHG). De studies die in dit proefschrift gepresenteerd worden vallen binnen dit onderzoeksgebied. PHG heeft een brede blik op relevante technologieën en hun verantwoordelijke implementatie in de gezondheidszorg. In dit proefschrift zal de focus liggen op twee types van genetische screening: in de klinische praktijk en in populatiescreening. **Chapter 2 – 4** zullen screening beschrijven die gericht is op het identificeren van vrouwen met een hoog risico op tubapathologie en daaraan gerelateerd infertiliteit (TFI). In **chapter 5 – 7** ligt de focus op mogelijke veranderingen in neonatale hielprikscreening (NBS) door debatten gedreven door innovatie in genetische technologieën. Beiden delen bespreken mogelijkheden voor genetische en niet-genetische technologieën, met een accent op het betrekken stakeholders in beslissingen over implementatie.

***Chlamydia trachomatis* en TFI**

Momenteel is de standaardzorg om vrouwen met een hoog risico op TFI te identificeren door te testen voor antilichamen tegen de bacterie *Chlamydia trachomatis*, omdat *C. trachomatis* de belangrijkste oorzaak is van vrouwelijke infertiliteit. De sensitiviteit van deze *C. trachomatis* antilichamentest (CAT) is geschat tussen 28 en 62% te liggen, wat ruimte voor verbetering laat. De verbetering van de correcte identificatie van hoog-risico vrouwen voor TFI is erop gericht om onnodige laparoscopieën te voorkomen: de best beschikbare manier om TFI te diagnosticeren, maar ook een kostbare en ingrijpende procedure.

In **chapter 2** hebben we onderzocht of het toevoegen van een extra serologische marker aan de CAT de screening zou verbeteren: een high sensitivity (hs) test voor C-reactive protein (CRP). CRP is een biomarker voor de mate waarin een infectie persistent gebleken is in een persoon, wat een langere tijd suggereert waarin de *C. trachomatis* bacteriën

en/of de ontstekingsreactie de tubae beschadigd kan hebben. We hebben een eerdere studie met veelbelovende resultaten gerepliceerd in een onafhankelijke steekproef. In onze steekproef van 176 vrouwen met fertiliteitsklachten waren wij niet in staat om de resultaten van de eerdere studie te bevestigen, m.a.w. wij vonden geen statistisch significante associatie tussen de combinatie van CAT en hsCRP in de voorspelling van TFI. Aangezien *C. trachomatis* vooral geassocieerd is met distale adhesies van de tubae, hebben we in **chapter 2** ook getoetst op de associatie tussen iedere testconditie en de uitkomst (alleen CAT en alleen hsCRP), en voor de twee testen gecombineerd. Voor deze uitkomst vonden wij een statistisch significant verband tussen alleen de CAT en dubbelzijdige tubapathologie. Vanwege de steekproefgrootte zijn wij niet in staat om sluitende conclusies te geven op ieder van de analyses, maar onze studie suggereert wel dat voorspelling van dubbelzijdige TFI voordeel kan hebben van de CAT, maar dat andere gradaties van tubapathologie mogelijk andere biomarkers nodig hebben.

Eén van de mogelijke biomarkers om te screenen op het verloop van een *C. trachomatis* infectie zijn genetische varianten van de gastheer die relevant zijn voor de immuunreactie. Veranderingen in de kleinste bouwstenen van ons DNA - single nucleotide polymorphisms (SNPs) – kunnen een significante invloed hebben op de expressie en functie van de molecule in ons lichaam. Het is geschat dat bijna 40% van de verschillen in de klinische presentatie van *C. trachomatis* infecties verklaard kan worden door genetische variatie. SNPs kunnen een immuunreactie meer of minder reactief of effectief maken en beïnvloeden het verloop van een *C. trachomatis* infectie.

Chapter 3 bespreekt de toevoegende waarde van een SNP-analyse in het voorspellen van het ontwikkelen van TFI na een immuunreactie tegen *C. trachomatis*. De geanalyseerde SNP ligt in een genenregio die codeert voor het Human Leukocyte Antigen type A (*HLA-A*). De *HLA-A* receptor is betrokken bij de herkenning van eiwitten van pathogenen en initieert een immuunreactie door CD8⁺-T-cellen te activeren. De studie beschreven in **chapter 3** laat zien dat een SNP (G>A) in de *HLA-A* genenregio een mogelijk beschermend effect heeft tegen de ontwikkeling van complicaties na een *C. trachomatis* infectie. Wij observeerden een trend waarbij een afname in het aantal vrouwen dat deze SNP droeg afgezet was tegen een toenemende mate van complicaties: vrouwen met milde symptomen hadden de grootste proportie van de G>A-variant, terwijl geen van de vrouwen met dubbelzijdige tubapathologie deze variant had. De statische power was niet hoog genoeg om ferme conclusies te trekken over de rol van de SNP, maar wij hypothetiseren dat de SNP mogelijk tot een zwakkere affiniteit van de *HLA-A* molecuul naar de eiwitstructuur van *C. trachomatis* leidt, waardoor er minder effectieve antigenpresentatie naar CD8⁺-T-cellen plaatsvindt. Daardoor kan de immuunreactie minder agressief zijn, wat minder adhesies in de tubae tot gevolg kan hebben.

Onze studie in **chapter 3** resulteerde in een hypothese over genetische biomarker om de ernst van de symptomen van een *C. trachomatis* infectie te voorspellen en draagt bij aan een bewijslast voor de rol van immunogenetica in het voorspellen van het verloop van

een *C. trachomatis* infectie. Daarom ligt in **chapter 4** de focus op de steun onder gynaecologen om een dergelijke genetische test te gebruiken in hun dagelijkse werkzaamheden in de toekomst. Uiteindelijk zal de impact van genetische testen op de klinische praktijk voor een belangrijk deel afhangen van het besluit van klinici om een dergelijke test te bestellen, daarnaast spelen zij een essentiële rol in het interpreteren en uitleggen van de testresultaten. Om de attitude van klinici jegens genetische testen te bestuderen hebben wij een vragenlijst gebruikt. De vragenlijst is gebaseerd op interviews met ervaren gynaecologen uit Nederland. De interviews en de resulterende vragenlijst richtten zich op de mogelijke barrières en faciliterende factoren die gynaecologen ervaren te identificeren. In een steekproef in 75% van de Nederlandse Academische Ziekenhuizen werden zij gevraagd om hun mening weer te geven in een aantal vragen en stellingen. 61.7% van de respondenten gaf aan dat de toevoeging van een genetische test aan de CAT de accuraatheid van de screening voor TFI zou verbeteren. Verder beschouwden zij klinische utiliteit als de belangrijkste indicator voor de kwaliteit van een genetische test. Daarnaast scoorde bijna 95% van de klinici kosteneffectiviteit als een belangrijke factor om hun steun te krijgen voor een genetische test. Een belangrijke vervolgstap in onderzoek is daarom om de potentiële economische implicaties van de introductie van een genetische test in kaart te brengen.

Veranderingen in het landschap van NBS

De perspectieven en steun van stakeholders zijn niet alleen essentieel in de klinische praktijk, maar ook in de ontwikkeling van gezondheidsbeleid. Genetische testen bieden verschillende mogelijkheden voor populatiescreeningprogramma's en worden vaak besproken in de context van NBS. Het implementeren van genetische testen in een publiek gefinancierd programma kan controversieel zijn en vraagt om voorzichtige overwegingen van de implicatie op het hele systeem van NBS. Het is vooral interessant om in meer detail naar de beleidsprocessen en besluitvorming in NBS, aangezien de meeste landen de principes van Wilson en Jungner gebruiken als een vertrekpunt om hun NBS-programma vorm te geven, maar momenteel zijn de resulterende programma's behoorlijk verschillend.

Chapter 5 richt zich op de factoren die besluitvorming in NBS beïnvloeden. In dit hoofdstuk proberen we te begrijpen welke factoren NBS criteria beïnvloeden en hoe aandoeningen m.b.v. deze criteria geëvalueerd worden. Door een systematische review van de literatuur, gecombineerd met een gestructureerde analyse van beleidsdocumenten biedt het hoofdstuk unieke inzichten in het internationale landschap van NBS. We hebben vijf hoofdonderwerpen gevonden die in de wetenschappelijke literatuur besproken worden en die verschillend benaderd worden in programma's: wie er voordeel heeft van de screening; de definitie van screening criteria; hoe aandoeningen geëvalueerd worden; het niveau van bewijs dat vereist is; en de aanbevelingen die gegeven worden na de evaluatie. Tijdens de overwegingen van deze onderwerpen in

chapter 5 werd er gevonden dat het beleid in NBS deels achterloopt op het wetenschappelijke debat, hoewel het programma in beide media besproken wordt. Voor de toekomst zijn transparante besluitvormingsprocessen nodig gebaseerd op wetenschappelijk bewijs (*evidence-based*). Verschillen in de vijf hoofdonderwerpen hebben de potentie om in toenemende discrepanties te zorgen tussen NBS-programma's internationaal. De criteria en hun gebruik in de evaluatie van aandoeeningen zijn verantwoordelijk voor de vormgeving van de programma's; daarom is het belangrijk om te begrijpen hoe zij op verschillende manieren worden toegepast internationaal. Uiteindelijk moeten overheden beslissen welke rol zij zien voor NBS en consensus bereiken hoe zij dit doel zullen benaderen.

Transparante en evidence-based besluitvorming staan ook centraal in **chapter 6**, hoewel in dit hoofdstuk de structuur van een dergelijke besluitvormingsproces besproken wordt. In het verleden volgde uitbreiding van NBS-programma's vaak een *ad hoc* overweging van aandoening in plaats van een gestructureerde, transparante en evidence-based benadering. Met de verwachting dat NBS-programma's in de toekomst verder zullen uitbreiden met de opkomst van genetische technologieën, is het belangrijk om robuuste beleidsprocessen te hebben om de programma's te waarborgen. In **chapter 6** worden deze elementen besproken aan de hand van de beleidscyclus: a) agenda setting, b) beleidsadvies, c) beleidsbesluit, d) implementatie, en e) evaluatie. In het uitgevoerde literatuuronderzoek zijn voor ieder element relevante aspecten gevonden in een raamwerk voor toekomstige besluitvorming in de dynamiek van NBS. Beleidsontwikkeling voor NBS zou voordeel kunnen doen door naar een proces te bewegen dat de oorsprong vindt in health technology assessment (HTA). HTA-benaderingen maken bijvoorbeeld gebruik van horizon scanning voor bewijs voor relevante aandoeeningen voor NBS, daarnaast richt HTA zich op het structureel betrekken van stakeholders in beleidsontwikkeling, zoals de overheid, gezondheidszorgprofessional en het publiek. Steun voor implementatie kan alleen gecreëerd worden door conflicterende belangen te balanceren. Het verbeteren van internationaal transparantie, leerervaringen, en harmonisatie is nodig om gelijke toegang tot gezondheidszorg vroeg in het leven te bewerkstelligen voor alle pasgeboren baby's.

Zoals besproken in **chapter 5 en 6** kan het introduceren van nieuwe genetische technologieën in NBS grote implicaties hebben op programma's wereldwijd. In huidige NBS beleidsprocessen zijn verschillende stakeholders betrokken. **Chapter 7** richt zich op het betrekken van het publiek in beleidsontwikkeling; de doelen van publieke betrokkenheid, op welke niveaus het waardevol kan zijn, hoe 'publiek' gedefinieerd zou moeten worden, welke mechanismen er bestaan om publieke betrokkenheid te faciliteren, en welke indicatoren relevant zijn om de betrokkenheid te evalueren. Uit de bestudeerde literatuur was het duidelijk dat het publiek niet altijd gestructureerd betrokken is in beleidsontwikkeling. Aangezien overheidsbeleid mogelijk mensen hun leven beïnvloed, is verantwoordelijk richting het publiek belangrijk om steun te

garanderen. Bovendien, wanneer beleid ontwikkeld is door een proces met meer stakeholders betrokken wordt het vaak als meer haalbaar ervaren. De resultaten in **chapter 7** beschrijven dat publieke betrokkenheid vaak *ad hoc* geregeld is. Publieke betrokkenheid in de beleidsontwikkeling voor NBS centreert zich vaak rondom patiëntrepresentatie en betreft daarnaast vaak alleen het geven van informatie in plaats van actief meebeslissen. Alleen patiëntrepresentatie bewerkstelligen in de beleidsontwikkeling, kan sterke gevolgen hebben voor de perspectieven die in de ontwikkeling meegenomen worden en legt de nadruk op aandoeningen die heel relevant zijn voor een kleine groep van de gehele bevolking. **Chapter 7** concludeert dat overleggen met het publiek essentieel is, maar dat er een raamwerk nodig is met duidelijke doelen, niveaus, mechanismen, definities, en evaluatie. Bovendien staat het nog ter discussie of NBS het juiste moment is om voor alle mogelijke ziekten te screening die ter discussie gebracht worden. Aangezien preconceptie carrierscreening en prenatale screening beschouwd kunnen worden binnen hetzelfde paradigma, een benadering voor publieke betrokkenheid die geschikt is voor alle drie de programma's kan waardevol zijn in het verzekeren van verbeterde gezondheidsuitkomsten voor de bevolking.

Gezondheidsuitkomsten verbeteren door verantwoordelijke translatie

Het gezondheidszorgaanbod zowel in ziekenhuizen als in populatiescreening wordt verwacht om meer genetische informatie te gaan gebruiken in de toekomst. **Chapter 8** vat de belangrijkste bevinden van dit proefschrift samen en biedt een overzicht van de implicaties voor de praktijk. De studies in dit proefschrift dragen bij aan het bewijs en de verwachtingen over de toevoegende waarde van genetische informatie. Hoofdonderwerpen worden onderstreept die behandeld moeten worden om een gestructureerde overweging en translatie van genetische kennis. Zowel in de klinische praktijk als in screeningsbeleid is het uitermate belangrijk om stakeholders te betrekken in het ontwikkelingsproces om relevante genetische informatie te implementeren. Alleen door transparante ontwikkelings- en besluitvormingsprocessen kan essentiële informatie verzameld worden over alle aspecten van een test die in een specifieke context gebruikt kan worden, inclusief de infrastructuur en betrokken stakeholders, om uiteindelijk verbeterde gezondheidsuitkomsten voor de doelgroep te bewerkstelligen.

